



REC'D 28 JUL 1999

WIPO PCT

FR 99/01614

PCT/FR 99/01614

BREVET D'INVENTION

EASU

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 7 JUL. 1999

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES 07. JUL 1998 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 98 08664 - DÉPARTEMENT DE DÉPÔT 75 DATE DE DÉPÔT 07 JUL. 1998		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET REGIMBEAU 26, Avenue Kléber 75116 PARIS									
2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle <input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande divisionnaire <input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen <input type="checkbox"/> demande initiale <input type="checkbox"/> brevet d'invention		n° du pouvoir permanent 236621 D17131 SC références du correspondant 01 45 00 92 02 téléphone date									
Établissement du rapport de recherche <input type="checkbox"/> différé <input checked="" type="checkbox"/> immédiat Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Titre de l'invention (200 caractères maximum) Formulations thixotropes pour le remplissage de gélules											
3 DEMANDEUR (S) n° SIREN Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination PIERRE FABRE MEDICAMENT		code APE-NAF Forme juridique SOCIÉTÉ ANONYME									
Nationalité (s) Française Adresse (s) complète (s) 45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE		Pays FR									
En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre <input type="checkbox"/>											
4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée											
5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES <input type="checkbox"/> requise pour la 1ère fois <input type="checkbox"/> requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission											
6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE <table border="1"> <thead> <tr> <th>pays d'origine</th> <th>numéro</th> <th>date de dépôt</th> <th>nature de la demande</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				pays d'origine	numéro	date de dépôt	nature de la demande				
pays d'origine	numéro	date de dépôt	nature de la demande								
7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date											
8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire) 92-1001		SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION : SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI 									



BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITE

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

98 08664

04.665.99088

TITRE DE L'INVENTION :
gélules

Formulations thixotropes pour le remplissage de

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

PIERRE FABRE MEDICAMENT
45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

LOMBARDIN Pascal
6, rue Adrien Damalix
94410 Saint Maurice, FR

BOUGARET Joël
Rue de la Mairie
31570 Lanta, FR

GROSSIORD Jean-Louis
9, square P. Ronsard
91250 Saint Germain les
Corbeil, FR

SEILLIER Monique
9, avenue Fontenelle
92330 Sceaux, FR

LEVERD Elie
20, chemin de Cazers-Bas
81100 Castres, FR

GOUTAY Eric
36, les côteaux de Marrast
31650 Lauzerville, FR

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

1 s pt mbr 1998

CABINET REGIMBEAU

921163

5 La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques ou vétérinaires, diététiques ou cosmétiques thixotropes contenant une ou plusieurs substances actives, destinées au remplissage à température ambiante, de capsules à enveloppe dure appelées gélules.

10 On entend par température ambiante, une température sensiblement comprise entre 15 et 30°C.

Deux types de capsules sont utilisés pour les médicaments destinés à l'administration orale, rectale ou vaginale: les capsules à enveloppe molle et les
15 capsules à enveloppe dure.

Les compositions pharmaceutiques unitaires liquides ou pâteuses sont traditionnellement présentées en capsules molles. Cependant, le procédé de fabrication des capsules molles nécessite le recours à des installations complexes et à des façonniers spécialisés, si bien que l'utilisation de gélules peut, pour des
20 raisons économiques, lui être préférée.

Les gélules sont, quant à elles, traditionnellement utilisées pour le conditionnement des substances solides comme les poudres et les granulés. Dans certains cas, le remplissage des gélules avec des substances solides présente certains problèmes techniques tels que, d'une part, la génération de poussières contaminantes lors de la manipulation de substances actives et toxiques (anticancéreux, hormones) - ce qui peut s'avérer particulièrement dangereux - et, d'autre part, le remplissage non uniforme d'une gélule à l'autre lorsque la ou les substances actives sont faiblement
25 dosées.
30

C'est pourquoi, une substance active solide peut être associée à un véhicule liquide avant d'être conditionnée en gélules (US H 672).

35 L'utilisation d'un véhicule liquide pour le remplissage de gélules soulève également des problèmes, car le liquide peut s'écouler entre le corps et la tête de la gélule. Les fuites sont généralement évitées par scellage des gélules (EP-488 181 et

WO-91/02520). Cette opération de scellage nécessite un savoir-faire particulier et une étape supplémentaire entraînant un surcoût non négligeable.

Une alternative au scellage des gélules a été proposée. Elle consiste à remplir les gélules avec une composition contenant le principe actif à l'état dissous ou dispersé. Cette même composition est liquide ou pâteuse et de faible viscosité lors du remplissage et s'épaissit ensuite à l'intérieur des gélules.

Selon un premier mode de remplissage, dit "remplissage à chaud", la composition, qui est pâteuse à température ambiante, est fluidifiée par chauffage (EP-49 909). Cette méthode ne peut pas s'appliquer à des principes actifs thermo-sensibles comme certains anticancéreux, vitamines et antibiotiques.

Selon un deuxième mode de remplissage, dit "remplissage à température ambiante", GB-1 590 864 propose des compositions telles que

- leur viscosité à $20 \pm 1^\circ\text{C}$ est comprise entre 500 et 5 000 mPa.s, de préférence entre 1 000 et 3 000 mPa.s, mesurée à 450 tours par minute sur un viscosimètre Haake,

et telles que,

- leur tension de surface est supérieure à 20 dynes/cm, de préférence à 30 dynes/cm.

GB-1 590 864 ne précise pas cependant quelle doit être la viscosité des compositions au repos.

Par ailleurs, un troisième mode de remplissage combinant les deux premiers a été décrit dans EP-49 909. Selon cette méthode, on chauffe à 40°C une composition rhéofluidifiante contenant de la paraffine liquide, de l'huile de ricin hydrogénée et de la silice colloïdale.

La Demanderesse a démontré que le caractère rhéofluidifiant des compositions pour remplissage de gélules de l'art antérieur, bien que nécessaire pour assurer un bon remplissage de la gélule, se révèle néanmoins insuffisant.

Il est, en effet, également impératif de vérifier que la formulation au repos dans la gélule, se restructure de façon suffisamment intense et surtout suffisamment rapide, après le remplissage, pour éviter toute fuite entre les deux parties de la gélule.

- 5 Il est donc indispensable que la consistance de la composition au repos soit suffisante pour éviter tout écoulement de la composition entre les deux parties de la gélule.

10 Parmi les matières premières utilisées dans les compositions de remplissage classiques figurent les polyéthylèneglycols. Les polyéthylèneglycols sont destinés à dissoudre le principe actif hydrosoluble de la composition de remplissage, grâce à leurs propriétés hydrophiles (EP-276 116, EP-488 181 et EP-49 909).

15 On a constaté que l'incorporation, en tant que phase continue, de polyéthylèneglycols, et plus particulièrement de polyéthylèneglycols de basses masses moléculaires moyennes, dans la composition de remplissage peut poser de sérieux problèmes d'interactions physico-chimiques et donc de stabilité.

20 En particulier, ces polyéthylèneglycols sont hygroscopiques et attirent l'eau de la gélatine dans la phase continue rendant l'enveloppe cassante et fragile au cours du stockage.

25 Les compositions de remplissage de la présente invention sont avantageusement dépourvues de tout polyéthylèneglycol et, en particulier, de polyéthylèneglycol de basse masse moléculaire moyenne qui risquerait de fragiliser l'enveloppe des gélules.

30 La présente invention a, pour objectif, de fournir des compositions qualifiées de "thixotropes" contenant une ou plusieurs substances actives qui permettent un remplissage aisé des gélules à température ambiante, et qui garantissent l'absence de fuites entre les deux parties de la gélule sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours au scellage habituellement préconisé pour ce type de forme galénique.

35 Les propriétés rhéologiques des formulations de l'invention garantissent un remplissage efficace à température ambiante et une absence de fuite des gélules remplies.

On rappellera qu'une composition thixotrope liquide ou pâteuse possède un caractère rhéofluidifiant qui se manifeste par une diminution de la viscosité apparente sous l'effet d'un cisaillement croissant. En outre, toute variation des conditions de cisaillement provoque une modification structurelle différée dans le temps. C'est ainsi qu'on observe en particulier une reprise progressive, totale ou partielle, de la consistance après l'arrêt du cisaillement.

Les grandeurs rhéologiques choisies comme particulièrement représentatives de la consistance des formulations sont :

10

- le module complexe G^* dont la valeur est d'autant plus importante que le produit étudié est consistant et qui fait la synthèse des propriétés élastiques et visqueuses du matériau, et

15

- le déphasage δ compris entre 0° et 90° , sachant qu'un déphasage supérieur à 45° caractérise une prédominance visqueuse et qu'inversement, un déphasage inférieur à 45° met en évidence une prédominance élastique caractéristique d'un matériau structuré.

20

La présente invention concerne des compositions thixotropes liquides ou pâteuses contenant une ou plusieurs substances actives destinées au remplissage de gélules à température ambiante, telles que :

25

- leur module complexe G^* est supérieur à environ 100 Pa,
- leur déphasage δ est inférieur à environ 45° ,

30

- leur viscosité diminue à gradient de cisaillement croissant,
- sous l'effet d'un gradient de cisaillement constant γ_0 , la viscosité desdites compositions diminue de façon différée dans le temps, et se stabilise à la valeur d'équilibre η_{eq} comprise entre 10 mPa.s et 10 000 mPa.s environ, lorsque γ_0 est compris entre 100 et 1 000 s^{-1} , et

35

- après arrêt dudit gradient de cisaillement, le module complexe et le déphasage desdites compositions retrouvent, au bout d'une durée inférieure à 1 heure des

valeurs G^* et de δ respectivement supérieures à environ 100 Pa et inférieures à environ 45°.

Les compositions selon l'invention sont donc définies, d'une part, par leur caractère
5 rhéofluidifiant, c'est-à-dire que leur viscosité diminue lorsque l'intensité du cisaillement croît, et, d'autre part, par la diminution de leur viscosité au cours du temps pour un cisaillement donné.

Les formulations de l'invention se fluidifient ainsi dans la machine de remplissage
10 des gélules sous l'effet du cisaillement induit par l'agitation présente depuis la trémie d'alimentation jusqu'à la buse de répartition. Cette propriété rend particulièrement aisé le remplissage des gélules.

Pour chaque gradient de cisaillement, la viscosité des compositions de l'invention
15 diminue au cours du temps et se stabilise finalement à une valeur d'équilibre notée η_{eq} . Les compositions selon l'invention présentent des viscosités à l'équilibre η_{eq} à 100 s⁻¹ et 1 000 s⁻¹ comprises entre 10 mPa.s et 10 000 mPa.s, préférentiellement entre 100 mPa.s et 1 500 mPa.s. Il n'est nullement nécessaire de recourir à une opération de chauffage, comme l'imposent certains procédés de l'art antérieur
20 (US-4,450,877).

Les compositions selon l'invention sont également définies par une reprise de consistance importante différée dans le temps.

25 Les compositions de l'invention, fluidifiées dans la machine de remplissage des gélules, retrouvent leur consistance initiale après un temps de repos suffisant, d façon à éviter tout risque de fuite au niveau de la gélule pleine.

Les formulations selon l'invention sont caractérisées par des valeurs de G^*
30 supérieures à 100 Pa, de préférence à 1 000 Pa, et/ou des valeurs de δ inférieures à 45°, de préférence inférieures à 25°, et/ou un temps de reprise t inférieur à 1 heure et de préférence inférieur à 30 minutes, et/ou des valeurs de η_{eq} comprises entre 100 mPa.s et 1 500 mPa.s lorsque le gradient de cisaillement est compris entre 100 et 1 000 s⁻¹.

Une fois la reprise achevée, G^*_{eq} est supérieur à 100 Pa, préférentiellement 1 000 Pa, et δ_{eq} est inférieure à 45°, préférentiellement à 25°.

Les gélules utilisées dans le cadre de la présente invention sont constituées de
5 gélatine, d'un polymère cellulosique (comme l'hydroxypropylméthylcellulose) ou de tout autre polymère capable d'assurer les fonctions d'usage de la gélatine sous la forme de gélule.

Selon un mode de réalisation préféré, les compositions thixotropes de la présente
10 invention sont des dispersions contenant une phase continue dispersante liquide ou pâteuse, une phase dispersée à l'état particulaire ou micellaire, modulatrice de la viscosité, et au moins une substance active présente sous la forme dissoute et/ou dispersée.

15 Les phases dispersantes de l'invention sont caractérisées par leur large éventail de polarité en terme de balance hydrophile-lipophile (HLB). Les matières premières qui entrent dans la constitution de ces phases dispersantes de l'invention présentent des propriétés hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles d'HLB variable qui permettent la dissolution ou la dispersion de principes actifs liquides et solides, eux-mêmes
20 hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles.

La phase continue de ces compositions est avantageusement constituée d'au moins un véhicule tel que des huiles, leurs dérivés, et plus particulièrement des esters amphiphiles présentant un HLB compris entre 3 et 15, tels que des glycérides
25 polyglycolisés amphiphiles, comme les Labrasol® et Labrafil® commercialisés par la Société GATTEFOSSE.

L'utilisation de véhicules amphiphiles à tendance hydrophile représente une bonne alternative aux polyéthylèneglycols hydrophiles de l'art antérieur. Hormis les
30 polyéthylèneglycols, les produits qui entrent classiquement dans la constitution de préparations thixotropes liquides ou pâteuses pour gélule sont plutôt lipophiles (GB-1 590 864, US-4,450,877, US-H672, EP-461 290).

Les phases continues amphiphiles à tendance hydrophile utilisées dans le cadre de
35 la présente invention s'avèrent, contrairement aux excipients de l'art antérieur, parfaitement adaptées aux principes actifs hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles qu'elles solubilisent ou dispersent respectivement.

La phase dispersée modulatrice de la viscosité des compositions selon l'invention peut être choisie parmi des particules de silice pyrogénée hydrophile ou hydrophobe dont la taille moyenne peut être comprise entre 5 et 50 nm préférentiellement entre 7 et 20 nm et la surface spécifique comprise entre 10 et 450 m²/g préférentiellement entre 70 et 410 m²/g, comme l'Aérosil® commercialisé par la société DEGUSSA, t
 5 des copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, comme les Synpéronic® commercialisés par la Société ICI, et de leurs mélanges.

La phase dispersée en association avec la phase continue permet d'atteindre des
 10 HLB allant jusqu'à environ 20.

La phase dispersée modulatrice de la viscosité des compositions selon l'invention représente de préférence 1 à 30 % m/m, de préférence encore 5 à 15 % m/m, de la préparation.

15 Les excipients entrant dans la formulation des compositions thixotropes selon l'invention sont choisis parmi les excipients pharmaceutiquement acceptables et inertes vis-à-vis des substances actives que l'on souhaite formuler.

20 En outre, ces excipients sont choisis parmi les excipients compatibles avec la tunique des gélules.

Les excipients qui entrent dans la constitution des compositions thixotropes selon l'invention sont avantageusement dotés de propriétés hydrophiles, lipophiles ou
 25 amphiphiles, avec pour ces derniers une balance hydrophile, lipophile (HLB) variable, qui permettent la dissolution ou la dispersion de substances actives aussi bien hydrophiles que lipophiles. Le HLB des véhicules peut varier de 4 ± 1 , pour une association de Labrafil® M1944CS et d'Aérosil®, à 20 ± 1 , pour une association de Labrasol® et de Synpéronic®.

30 Les compositions selon l'invention contiennent une substance active qui peut être liquide, pâteuse mais aussi solide, par exemple le chlorhydrate de milnacipran (solubilité dans l'eau égale à 600 g/l), le baquimast (solubilité dans l'eau égale à 0,23 g/l), la nifédipine, le triamterène, l'hydroxychlorure d'aluminium, le salicylate de
 35 sodium, la vancomycine, la paraméthadone et la griséofulvine.

Les gélules utilisées dans le cadre de la présente invention sont constituées de gélatine ou de tout autre polymère cellulosique, capable de remplir les fonctions d'usage de la gélatine sous la forme d'une gélule, telle que l'hydroxypropylméthylcellulose.

5

L'invention ne se limite pas à ces exemples et l'homme du métier pourra aisément inclure dans les compositions décrites toute substance active de son choix, qu'elle soit liquide, pâteuse ou même solide.

- 10 La présente invention concerne également l'utilisation des compositions décrites précédemment dans une préparation cosmétique, diététique, pharmaceutique ou vétérinaire.

La présente invention est illustrée par les exemples suivants en référence aux
15 figures annexées :

- la figure 1 représente le rhéogramme d'une formulation de l'exemple 4 de l'invention et le rhéogramme d'une composition de l'exemple 5 dont les propriétés rhéologiques ne répondent pas aux critères de l'invention.

20

La contrainte est donnée en ordonnée (en Pascal) et le gradient de cisaillement (en s^{-1}) est donné en abscisse.

- La figure 2 donne la cinétique de reprise de consistance de deux formulations de l'invention, celle de l'exemple 2 et celle de l'exemple 4.

25

Le module complexe exprimé en Pascal est donné en ordonnée et le temps est donné en abscisse.

- Les figures 3 et 4 représentent le pourcentage de dissolution (en ordonnée) respectivement d'une formulation de l'exemple 1 et d'une formulation de l'exemple 2, en fonction du temps (en abscisse), respectivement exprimé en heures et en minutes.

30

EXEMPLES 1 A 7 :

a) Préparation des dispersions :

- 5 On prépare sept dispersions contenant chacune une phase continue, une phase dispersée et une substance active.

La phase continue est constituée d'un ester amphiphile comme le Labrafil M1944CS® (HLB = 4 ± 1) ou le Labrasol® (HLB = 14 ± 1). On mentionnera à ce
10 stade que les esters amphiphiles utilisables dans le cadre de l'invention peuvent présenter des HLB compris entre 3 et 15.

La phase dispersée est choisie parmi l'Aérosil 200 V® (silice pyrogénée hydrophile), l'Aérosil R 974® (silice pyrogénée hydrophobe) et le Synpéronic PE/F 68®
15 (copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène d'HLB égal à 29 ± 1). Lorsque la phase dispersée choisie est le Synpéronic®, le HLB de la phase dispersante passe à 20 environ.

La substance active est choisie parmi le chlorhydrate de milnacipran (solide dont la solubilité dans l'eau est égale à 600 g/l) et le baquimast (solide dont la solubilité
20 dans l'eau est égale à 0,23 g/l).

Les préparations contenant de la silice pyrogénée comme phase dispersée sont obtenues par ajout progressif de la silice à l'ester amphiphile, sous agitation intense
25 avantageusement comprise entre 1 000 et 3 000 tours par minute. Le mélange est ensuite placé sous vide et l'agitation est maintenue après incorporation de la silice jusqu'à homogénéité. Les préparations contenant du Synpéronic® comme phase dispersée sont obtenues par ajout progressif de Synperonic® à l'ester amphiphile, sous agitation modérée avantageusement comprise entre 400 et 800 tours par
30 minute. Le mélange est ensuite placé sous vide et l'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité.

Que les préparations contiennent de l'Aérosil® ou du Synperonic® comme phase dispersée modulatrice de la viscosité, la substance active choisie est toujours
35 ajoutée au mélange ester amphiphile/phase dispersée, à température ambiante et sous agitation modérée. La composition de chaque dispersion est d'ailleurs détaillée dans le tableau I ci-après.

**TABLEAU I : COMPOSITIONS ET PARAMETRES RHEOLOGIQUES
CRITIQUES DES EXEMPLES DE DISPERSION**

Exemples	Caractérisation de la thixotropie										Stabilité : 25+/-2°C - 60% +/- 5% HR (12 mois)	
	Rhéogramme contrainte = f(gradient)					Rhéofluidification		Reprise de thixotropie				
						η_{eq} à 100 s-1 (mPa.s)	η_{eq} à 1 000 s-1 (mPa.s)	Importance de la reprise (%)	G' après reprise (Pa.)	δ après reprise (°)		150 %
1	Formulation : Phase continue Phase dispersée Principe actif (% m/m)	Labrafil M1944CS ^(R)	90%	96%	Rhéofluidifiant	710	360	100	3 100	5	21 s	Stable
		Aérosil 200V ^(R)	10%	4%								
2	Chlorhydrate de Milnacipran	Labrasol ^(R)	94%	96%	Rhéofluidifiant	390	190	100	1 400	8	1 s	Stable
		Aérosil 200V ^(R)	6%	4%								
3	Chlorhydrate de Milnacipran	Labrasol ^(R)	88%	93%	Rhéofluidifiant	810	600	100	2 100	17	12 min	Stable
		Synpér. PE/F68 ^(R)	12%	7%								
4	Chlorhydrate de Milnacipran	Labrafil M1944CS ^(R)	90%	95%	Rhéofluidifiant	1 020	980	100	900	12	23 min	Stable
		Aérosil R974 ^(R)	10%	5%								
5	Chlorhydrate de Milnacipran	Baquimas ^(R)			Rhéo- épaississant	510	1 100	-	5	71	-	Fuites
		Labrasol ^(R)	90%	96%								
6	Chlorhydrate de Milnacipran	Aérosil R974 ^(R)	10%	4%	Rhéofluidifiant	140	110	100	70	21	6 s	Fuites
		Labrafil M1944CS ^(R)	96%	4%								
7	Chlorhydrate de Milnacipran	Aérosil 200V ^(R)			Rhéofluidifiant	4 800	2 300	100	18 780	12	12 min	Stable
		Chlorhydrate de Milnacipran	70%	96%								
		Labrasol ^(R)	30%	4%								
		Synpér. PE/F68 ^(R)										
		Chlorhydrate de Milnacipran										

b) Propriétés rhéologiques

Les propriétés rhéologiques des sept préparations sont ensuite étudiées, en termes de rhéofluidification et de reprise de consistance.

5

b1) La rhéofluidification a été caractérisée à 25°C en rhéologie d'écoulement sur un rhéomètre rotatif à contrainte imposée (Carri-Med CSL100).

10

Le rhéogramme "contrainte en fonction du gradient de cisaillement" est tracé pour chacune des dispersions. Le rhéogramme permet de vérifier l'aptitude d'une préparation à se fluidifier lorsque l'intensité du cisaillement croît.

15

Puisque la viscosité se définit comme étant le rapport contrainte/gradient, l'obtention d'une courbe convexe exprime une diminution de la viscosité avec le gradient de cisaillement, c'est-à-dire un comportement rhéofluidifiant, tandis que l'obtention d'une courbe concave exprime une augmentation de la viscosité avec le gradient de cisaillement, c'est-à-dire un comportement rhéo-épaississant.

20

La figure 1 représente le rhéogramme de deux dispersions, la dispersion 4 et la dispersion 5 dont les compositions sont rappelées dans le tableau I ci-dessus. Le tracé du rhéogramme de la dispersion 4 qui est convexe indique que la dispersion 4 est rhéofluidifiante et remplit un des critères des compositions de l'invention, tandis que celui de la préparation 5 qui est concave prouve son caractère rhéo-épaississant.

25

Le tableau I précise le caractère rhéofluidifiant ou rhéo-épaississant constaté au vu du tracé du rhéogramme de chaque dispersion.

30

Les formulations sont également soumises à des gradients de cisaillement constants du même ordre de grandeur que ceux mis en œuvre au niveau d'une machine de remplissage de gélules de type classique (100 s⁻¹ pour les canalisations de la machine, 1 000 s⁻¹ pour le rétrécissement à la sortie de la buse d'injection).

35

On constate pour chaque gradient de cisaillement une diminution de la viscosité au cours du temps qui se stabilise finalement à une valeur d'équilibre notée η_{eq} . Les résultats sont présentés dans le tableau I.

5 Les sept dispersions présentent des viscosités à l'équilibre, à un gradient 100 s^{-1} ou $1\,000 \text{ s}^{-1}$, comprises entre 100 mPa.s et $5\,000 \text{ mPa.s}$.

Ces valeurs de viscosité s'avèrent par conséquent adaptées au remplissage automatique des gélules. Il n'est nullement nécessaire de fluidifier davantage nos dispersions thixotropes en élevant la température de remplissage comme le préconisent les auteurs du brevet US-4 450 877.

10 b2) Les conditions rhéologiques relatives à la reprise de thixotropie et qui garantissent l'absence de fuites à long terme ont été déterminées à 25°C en rhéologie dynamique sur rhéomètre rotatif de type Couette à contrainte imposée (Carri-Med CSL100).

Ce mode d'étude permet, contrairement à la rhéologie d'écoulement, d'apprécier la consistance d'un matériau "au repos" puisqu'il est possible d'appliquer au matériau des déformations notablement plus faibles qu'en écoulement.

20 Les sept dispersions sont préalablement soumises pendant 15 min. à un cisaillement de $1\,000 \text{ s}^{-1}$.

25 Les paramètres retenus pour caractériser la reprise de consistance sont l'importance de la reprise (exprimée en pourcentage), le module complexe G^* après la reprise (en Pascal) et le déphasage δ 1 heure après la suppression du cisaillement (en degré) ainsi que le temps $t_{50\%}$ au bout duquel la reprise est achevée à 50 % par rapport à G^*_{eq} . Les résultats sont résumés dans le tableau I ci-dessus.

35 Le pourcentage de reprise de consistance des dispersions rhéofluidifiantes 1, 2, 3, 4, 6 et 7 est égal à 100 %. La reprise est donc totale. Les valeurs de la reprise G^* après 1 heure sont totales et supérieures à 100 Pa pour les préparations 1 à 4 et 7, mais inférieures à 100 Pa pour les préparations 5 et 6 atteignant respectivement les valeurs de 5 et 70 Pa.

δ après la reprise est inférieur à 25° pour toutes les dispersions à l'exception de la dispersion 5 (égal à 71°).

$t_{50\%}$ est inférieur à 30 min. pour les cinq dispersions rhéofluidifiantes.

5

Les dispersions 1, 2, 3, 6 et 7, présentent donc une reprise rapide et totale de leur consistance qui est, en outre, importante.

10

La figure 2 donne l'évolution de G^* en fonction du temps pour les dispersions 2 et 4. On constate que la reprise de consistance de la dispersion 2 est très rapide ($t_{50\%} = 1$ s) et importante (G^* après reprise = 1 400 Pa), celle de la dispersion 4 est plus lente ($t_{50\%} = 23$ min.) et importante (G^* après reprise = 900 Pa).

15 c) Etude de stabilité des gélules

Une fois les propriétés rhéologiques des dispersions étudiées, les dispersions sont réparties en gélules de gélatine à fermeture classique de taille 1 à température ambiante à l'aide d'une machine de remplissage de type industriel. Le remplissage s'effectue avec un coefficient de variation sur la masse de la gélule remplie systématiquement inférieur à 1,5 %.

Les gélules remplies sont stockées pendant 12 mois à l'étuve ($25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C} - 60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$) pour vérifier l'absence de fuites et de déformations au niveau de la tunique de la gélule. Seules les gélules contenant les préparations 5 et 6 présentent des fuites durant le stockage.

25

d) Etude de libération in vitro des gélules

Des études de libération in vitro réalisées en Dissolutest (eau à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, 100 tpm) ont été menées. Les résultats des préparations 1 et 2 apparaissent respectivement au niveau des figures 3 et 4.

30

La libération du chlorhydrate de milnacipran (principe actif solide et hydrosoluble) est d'autant plus rapide que la phase continue est hydrophile.

35

Pour les conditions opératoires retenues, la préparation 2 (figure 4) contenant un ester amphiphile à tendance hydrophile ($HLB = 14$) libère le principe actif beaucoup plus rapidement que la préparation 1 (figure 3) contenant un ester amphiphile à tendance lipophile ($HLB = 4 \pm 1$).

5

Le choix de la phase continue permet donc d'adapter la vitesse de libération du principe actif.

REVENDEICATIONS

1. Compositions thixotropes liquides ou pâteuses contenant une ou plusieurs substances actives destinées au remplissage de gélules à température ambiante, telles que :
 - leur module complexe G^* est supérieur à environ 100 Pa,
 - leur déphasage δ est inférieur à environ 45° ,
 - leur viscosité diminue à gradient de cisaillement croissant,
 - sous l'effet d'un gradient de cisaillement constant γ_0 , la viscosité desdites compositions diminue de façon différée dans le temps, et se stabilise à la valeur d'équilibre η_{eq} comprise entre 10 mPa.s et 10 000 mPa.s environ, lorsque γ_0 est compris entre 100 et 1 000 s^{-1} , et
 - après arrêt dudit gradient de cisaillement, le module complexe et le déphasage desdites compositions retrouvent, au bout d'une durée t inférieure à 1 heure des valeurs de G^* et de δ respectivement supérieures à environ 100 Pa et inférieures à environ 45° .
2. Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce que :
 - G^* est supérieur à 1 000 Pa, et/ou
 - δ est inférieur à 25° et/ou
 - η_{eq} est compris entre 100 et 1 500 mPa.s, lorsque γ_0 est compris entre 100 et 1 000 s^{-1} , et/ou
 - t est inférieur à 30 min.
3. Compositions selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que ce sont des préparations contenant une phase continue dispersante, une phase dispersée t au moins une substance active.
4. Compositions selon la revendication 3, caractérisées en ce que la phase continue est constitué d'au moins un véhicule tel que des esters amphiphiles

présentant un HLB compris entre 3 et 15, et plus particulièrement les glycérides polyglycolisés.

- 5 5. Compositions selon la revendication 3 ou 4, caractérisées en ce que la phase dispersée est choisie parmi des particules de silice pyrogénée hydrophile ou hydrophobe, et des copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, ces derniers permettant d'atteindre, en association avec la phase continue, des HLB allant jusqu'à environ 20.
- 10 6. Compositions selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisées en ce que la substance active est liquide, pâteuse ou solide.
- 15 7. Compositions selon la revendication 6, caractérisées en ce que la substance active est choisie parmi le chlorhydrate de milnacipran, le baquimast, la nifédipine, le triamtérène, l'hydroxychlorure d'aluminium, le salicylate de sodium, la vancomycine, la paraméthadone et la griséofulvine.
- 20 8. Compositions selon l'une des revendications 3 à 7, caractérisées en ce que la phase dispersée des préparations selon l'invention représente 1 à 30 % m/m d la préparation.
- 25 9. Compositions selon la revendication 8, caractérisées en ce que la phase dispersée des dispersions selon l'invention représente 5 à 15 % m/m de la préparation.
- 30 10. Compositions selon l'une des revendications précédentes, caractérisées en ce que les gélules sont constituées de gélatine ou de tout autre polymère cellulosique, capable de remplir les fonctions d'usage de la gélatine sous la forme d'une gélule, tel que l'hydroxypropylméthylcellulose.

ORIGINAL

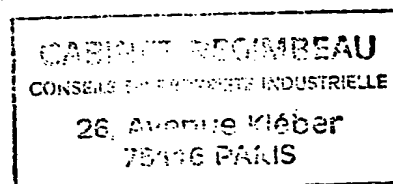
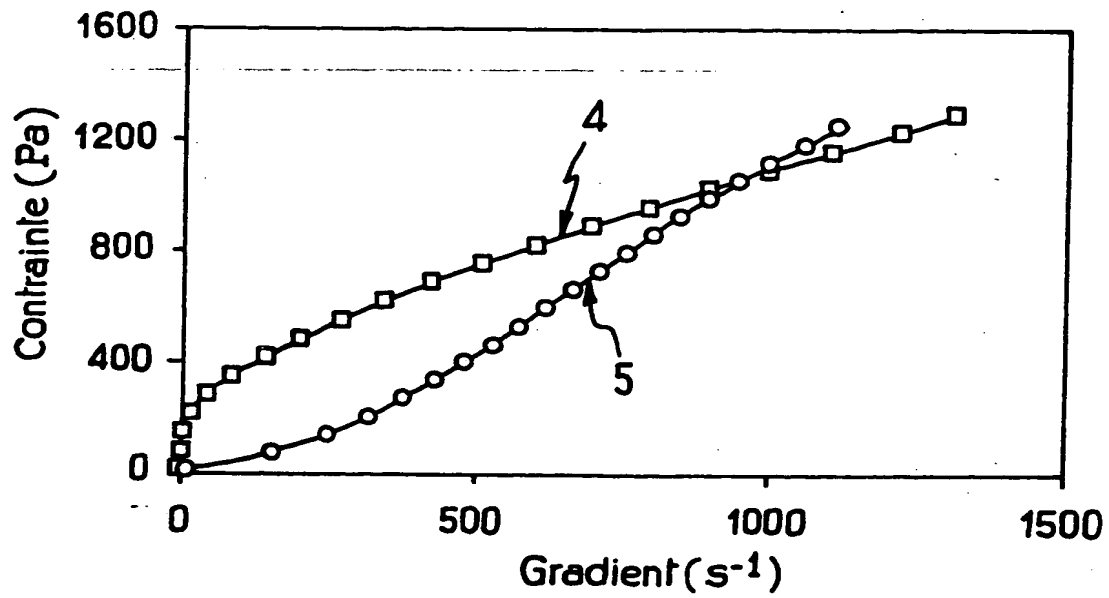
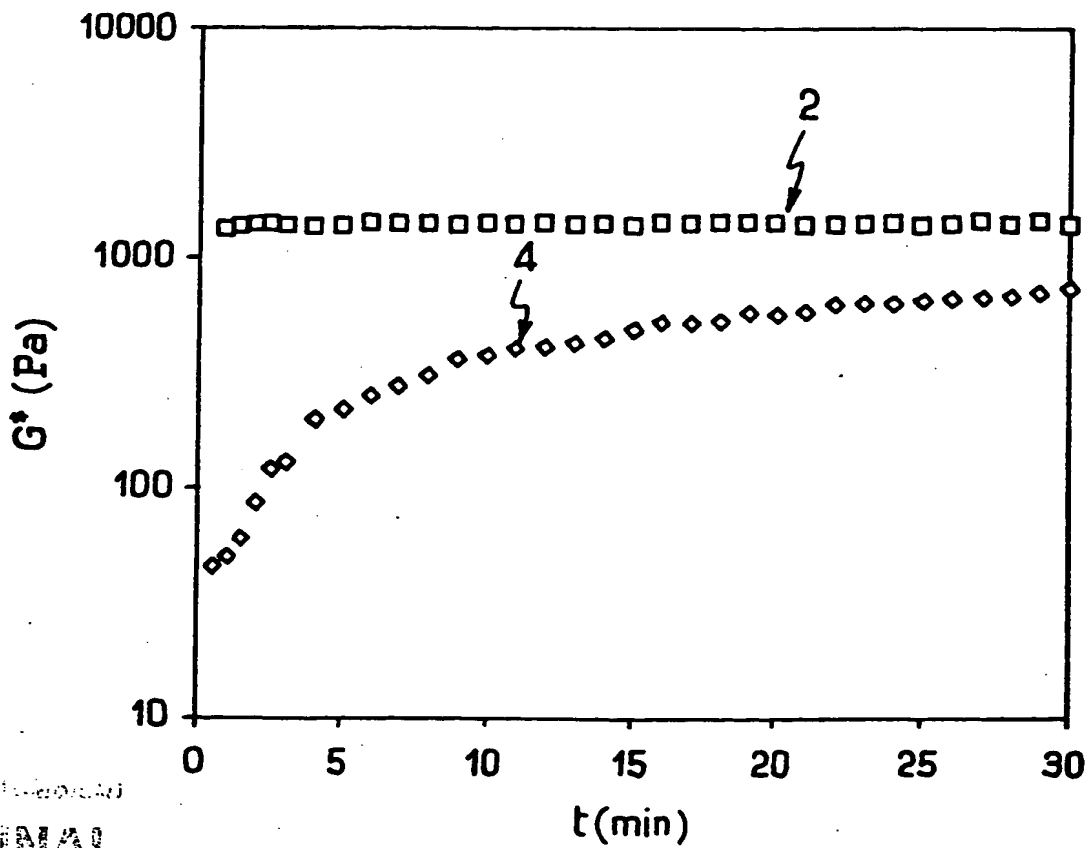


FIG.1FIG.2

2 / 2

FIG.3

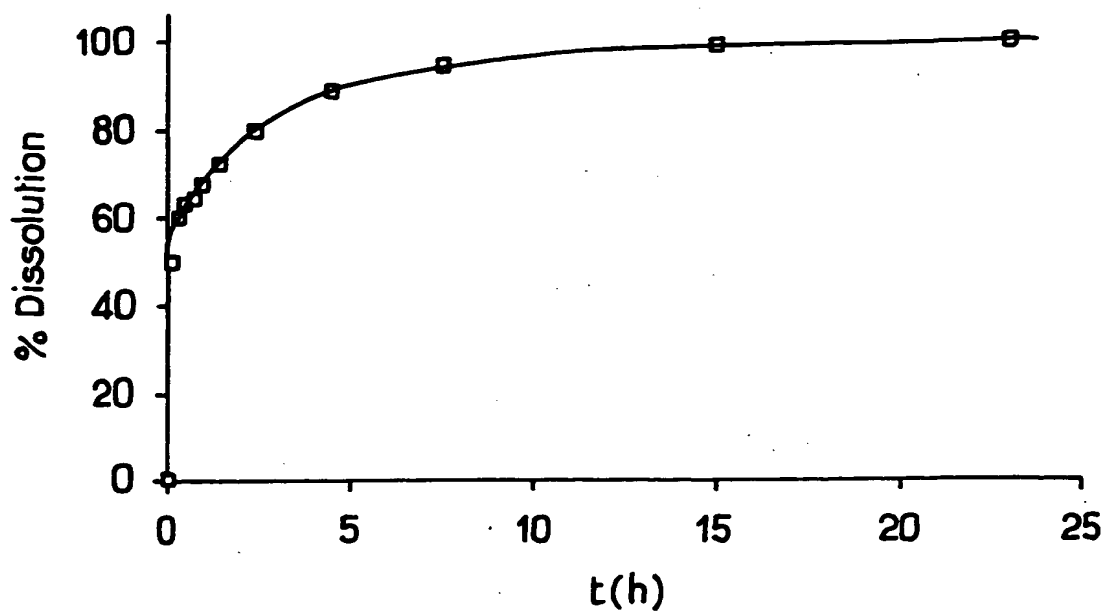


FIG.4

